

Original document

## Sweetening salts

Patent number: ES8604766

Publication date: 1986-08-01

Inventor:

Applicant: PALOMO COLL ALBERTO (ES)

Classification:

- international: *A23L1/236; C07K5/06; A23L1/236; C07K5/00*; (IPC1-7): A23L1/236;  
C07K5/06

- european:

Application number: ES19850547855 19850920

Priority number(s): ES19850547855 19850920

[View INPADOC patent family](#)

[Report a data error here](#)

### Abstract of **ES8604766**

Physiologically-active or acceptable salts are made by reacting an acid sweetener, e.g. saccharide acid, cyclamic acid, acesulphame or glycirric acid with a sweetening dipeptide deriv. of L-aspartic acid, in proportions of 1:1 or more. Reaction is in a solvent, e.g. methanol, in which both reactants are soluble, at 40-60 deg.C with subsequent evaporation. They are of use in solid or liq. foods and pharmaceutical prepsns.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**



20 NUMERO - -		DATOS DE PRIORIDAD 21 FECHA - -		22 PAIS - -	A1 23 PATENTE DE INVENCIÓN
					24 NUMERO DE SOLICITUD 547.855
					25 FECHA DE PRESENTACION 20 SET. 1985

26 SOLICITANTE(S) D. ALBERTO PALOMO COLL DOMICILIO Dr. Carulla, 10, 08017-BARCELONA			NACIONALIDAD	
27 INVENTOR(ES) el propio solicitante				
28 TITULAR(ES)				
29 N.º DE PUBLICACION 8604766	30 FECHA DE PUBLICACION	31 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
32 Int. Cl. Int. Cl. A23L 1/236 // C07K 5/06				
33 TITULO "Procedimiento para la preparación de nuevas sales fisiológicamente activas o aceptables de sabor dulce"				

34 RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)
--

P A T E N T E     D E     I N V E N C I O N

por VEINTE años

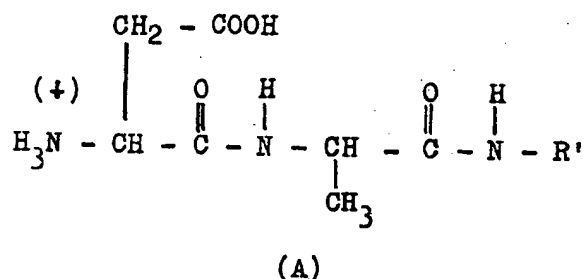
- solicitada en España a favor de D. ALBERTO PALOMO COLL, de nacionalidad española, domiciliado en calle Dr. Carulla núm. 10,
5. 08017 BARCELONA, por "Procedimiento para la preparación de nuevas sales fisiológicamente activas o aceptables de sabor dulce". - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la preparación de
10. nuevas sales fisiológicamente activas o aceptables de sabor dulce. - - - - -

- Desde que R.H. Mazur, J. Am. Chem. Soc. 91, 2684 (1969) descubre que el dipéptido derivado de L-aspartil-alfa-fenil-alanina-metil-éster tiene propiedades edulcorantes, numerosas publicaciones reivindican la necesidad del grupo alfa-
15. L-aspartil con finalidad de obtener edulcorantes hipocalóricos. Cabe citar: Sukehiro y col., Seikatsu Kagaku 11, 9-16 (1977), que describen amidas derivadas de la L-aspartil-D-a-

alanina de fórmula general



5. en donde R' corresponde a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo o el resto carbonado de los ésteres metílicos, de glicina, d-alanina ó l-alanina. Se encuentra que los compuestos más potentes son aquéllos en donde R' es uno de los grupos butilo ó ciclohexilo. - - - - -

10. Ariyoshi y col., Bull. Chem. Soc. Japan 47 326 (1974), encontró que los derivados de ésteres de L-aspartil-D-serina y L-aspartil-D-treonina asimismo poseen propiedades edulcorantes, siendo el más potente el éster n-propílico de la L-aspartil-D-serina. - - - - -

15. En la patente estadounidense 3.971.822 se describen ésteres de L-aspartil-D-alaninol con ácidos carboxílicos tales como el 2-metilbutírico, el ciclopropanocarboxílico y el ciclobutancarboxílico y 2-metilciclobutancarboxílico. También se describen los ésteres de L-aspartil-D-serinol, siendo el más dulce el éster del ácido propiónico. - - - - -

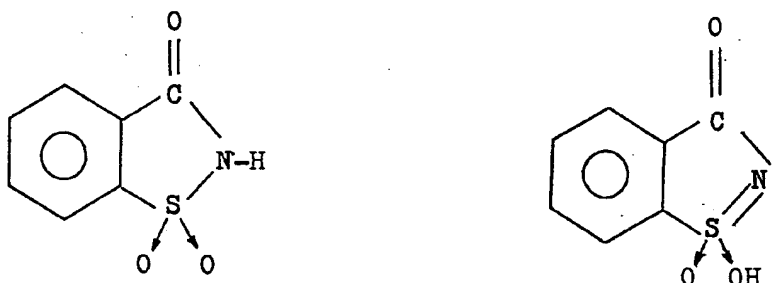
20. En las patentes estadounidenses 3.907.766 y

- 3.959.245 se reivindican los dipéptidos de L-aspartil-amino-  
-dimanolato de fenquilo y de alquilo (metilo ó etilo) y L-  
-aspartil-amino-malonato de metil-ciclohexilo y metilo res-  
pectivamente; asimismo sus sales fisiológicamente aceptables
5. como las de los ácidos minerales: HCl, HI, HBr y  $H_2SO_4$  u  
orgánicos, como el toluensulfónico, el tricloroacético, el  
trifluoroacético, el fórmico o sus sales alcalinas, alcali-  
notérreas ó amónicas. La patente española 504.516 se refiere  
a nuevas amidas derivadas de L-aspartil-D-serina y L-aspartil-
10. -D-o-metilserina, las cuales presentan un poder edulcorante  
elevado, asimismo sus sales fisiológicamente aceptables como  
derivados del ácido acético, benzoico, bromhídrico, clorhí-  
drico, cítrico, furmárico, glucónico, láctico, maleico, má-  
lico, láctico, nítrico, fosfórico, sacárico, succínico y
15. tartárico. Mientras que la patente española 522.857 cita los  
derivados de sulfato y organosulfato ( $R-SO_3H$ ) del dipéptido  
L-aspartil-L-fenil-alanina éster, en donde R es un grupo que  
contiene 1 a 3 átomos de carbono. - - - - -
- Sales de dipéptidos, fisiológicamente aceptables
20. derivadas de los ácidos sulfúrico y fosfórico y similares  
se describen en las patentes estadounidenses 4.031.258 y  
4.029.701. - - - - -
- Los dipéptidos edulcorantes, poseen una fórmula  
general en donde el grupo amino está neutralizado por un
25. zwitterion procedente del beta-carboxilo libre. - - - - -

El objeto de la presente invención se relaciona con la preparación de sales fisiológicamente activas mediante reacción entre edulcorantes ácidos fuertes capaces de formar una sal con los dipéptidos derivados del ácido L-aspartico.

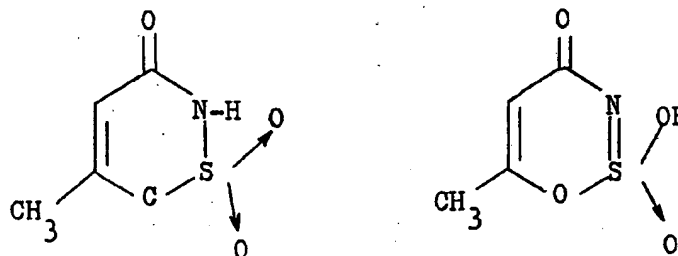
5. Como edulcorantes ácidos fuertes cabe citar: - - -

a) el 3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1-1-dióxido, propiamente conocido como sacarina ácida, cuya fórmula estructural queda representada por



(B)

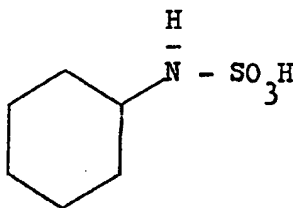
10. b) los derivados de 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-ona-2,2-dióxido propiamente conocido como acesulfame ácido de fórmula representada por



(C)

en las estructuras B y C se incluyen sus formas tautó-  
meras. - - - - -

(c) los derivados del ácido sulfónico, o ciclohexil sulfámico  
de fórmula representada por



5.

(D)

(d) las sales del ácido (3beta, 2Obeta)-20-carboxi-11-oxo-  
-30-norolean-12-en-3-yl-2-o-beta-o-glucopiranosil-alfa-D-  
-piranosidourónico, conocido propiamente como ácido gli-  
círrico. - - - - -

10.

Dichas sales fisiológicamente activas, objeto de  
la presente invención, no son tóxicas y poseen propiedades  
edulcorantes; el sabor amargo que pudiera provenir del edul-  
corante ácido fuerte, principalmente el de la sacarina áci-  
da, y del ácido sulfámico, no se detecta en estado sólido,

15.

mientras que, comparativamente, una solución de la sal fisio-  
lógicamente activa, de sabor dulce no amargo, y la misma so-  
lución con la fracción del edulcorante ácido contenido en la  
sal fisiológicamente activa, (por ejemplo la sacarina ó ciclo-  
hexil-sulfámico), se detecta un fuerte sabor amargo. - - - -

20.

Asimismo, otro objeto de la presente invención es

- el de proveer un proceso de formación de dichas sales fisiológicamente activas, principalmente, mediante: a) solución en alcohol metílico del edulcorante ácido y reacción con el dipéptido procedente del ácido L-aspartico, b) rotoevaporación al estado sólido o a una concentración determinada, y c) adición de un solvente orgánico, miscible en alcohol metílico, en donde la sal fisiológicamente activa es insoluble en el solvente orgánico o en el sistema. Como solventes orgánicos cabe citar: ésteres, como acetato de etilo ó isopropilo; cetonas, como metil-isobutil-cetona; y derivados clorados, como el cloruro de metileno. - - - - -
- 5.
- 10.

- Otro objeto de la presente invención consiste en que la relación molar de la reacción entre el edulcorante ácido y la del edulcorante dipéptido, es mayor la de este último con objeto de obtener mezclas "in situ" entre la sal fisiológicamente activa dulce y la del dipéptido. - - - - -
- 15.

- Otro objeto de la presente invención es la utilización de dichas sales fisiológicamente activas, en alimentos o comestibles sólidos o líquidos, en donde se incorpora la sal fisiológicamente activa; asimismo en preparados farmacéuticos. - - - - -
- 20.

Dichas sales fisiológicamente activas son dulces y presentan sinergismo frente al edulcorante dipéptido y edulcorante ácido, siendo solubles en agua. - - - - -



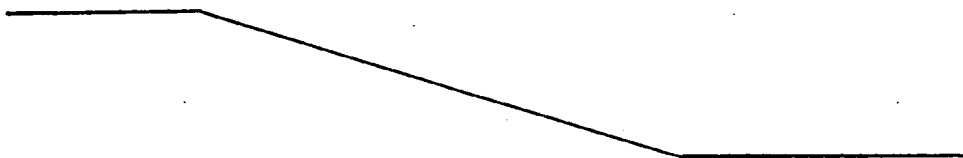
Los edulcorantes dipéptidos se pueden obtener por un proceso convencional de "per se", deducible del campo de la síntesis peptídica. - - - - -

5 Un método general de obtención de las sales fisiológicamente activas, y no limitativo, consistiría en la solución del edulcorante ácido en alcohol metílico, con o sin ayuda de fuente térmica, la incorporación del edulcorante dipéptido, la agitación hasta solución con ayuda de calor si fuese necesario, seguido de rotoevaporación. - - - - -

10 La relación molar del edulcorante ácido y del edulcorante dipéptido es 1:1 molar, pudiendo ser mayor la del edulcorante dipéptido si se desea obtener distintas mezclas entre la sal fisiológicamente activa y la sal edulcorante dipéptido. - - - - -

15 Procedimiento general

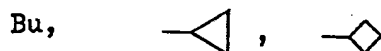
20 A un centimol de edulcorante ácido (sacarina, ácido ciclámico, acesulfame, ácido glicirrónico) en 40 ml de alcohol metílico, se le adiciona 1 cmol del edulcorante dipéptido (TABLA) y se calienta a 40-50°C, obteniéndose una solución que, por rotoevaporación, conduce a la consecución de la sal fisiológicamente activa de sabor dulce. - - - - -



T A B L A

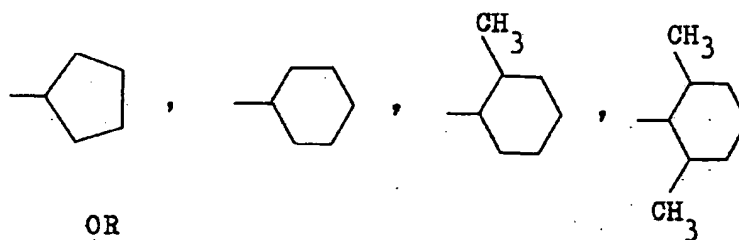
- 1.- a) L - Asp - Phe - O - CH<sub>3</sub>  
 b) L - Asp - Cys (Bu<sup>t</sup>) - O - CH<sub>3</sub>  
 c) L - Asp - D - Ser - O - Bu  
 d) L - Asp - D - N -  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$  -  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \end{array}$  - CH<sub>2</sub> -  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \end{array}$  - R

donde R puede ser:



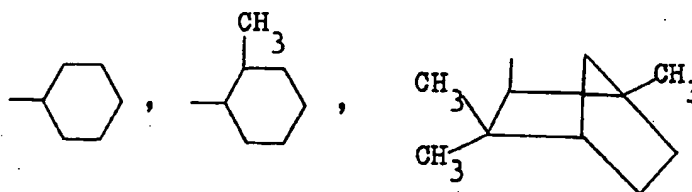
- 2.- L - Asp -  $\begin{array}{c} \text{OR} \\ | \end{array}$  - AMA - CH<sub>3</sub>

donde R puede ser:



- 3.- L - Asp -  $\begin{array}{c} \text{OR} \\ | \end{array}$  - AMA - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>

donde R puede ser:



En todos los casos precedentes las abreviaturas co  
rresponden a:

Asp - Aspartil

Phe - Fenilalanil

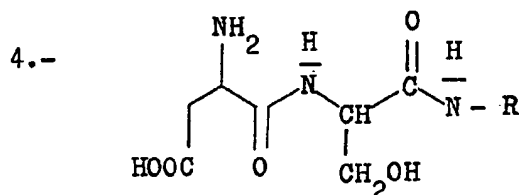
C y s - Cistina

Bu<sup>t</sup> - Terbutil

Ser - Serina

Bu - Butil

AMA - Aminomalonil



donde R puede ser:

(-) fenquilo

diisopropilcarbinilo

d-metil-t-butylcarbinilo

di-t-butylcarbinilo

2,6-dietilciclohexilo

2-metil ciclopentilo

2-etil ciclohexilo

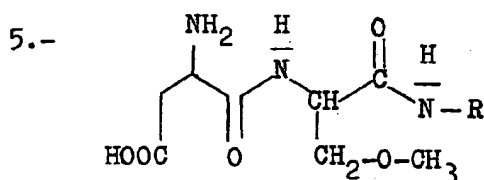
2-metil ciclohexilo

2,2, dimetil ciclohexilo

2,2, 6,6-tetrametil ciclohexilo

2,6-dimetil ciclohexilo

2-t-butil ciclohexilo  
 di-t-butil carbinilo  
 2,2,6-trimetil ciclohexilo  
 2-isopropil ciclohexilo  
 2,6-dimetil ciclohexilo  
 2,5-dimetil ciclopentilo  
 2,2,5,5-tetrametil ciclopentilo  
 2,2,4,4-tetrametiltetrahidrotiofen-3-ilo  
 t-butilciclopropilcarbinilo  
 diciclopropilcarbinilo  
 2,2,4,4-tetrametiltietan-3-ilo  
 2,2,4,4-tetrametil-1,1-dioxitietan-3-ilo



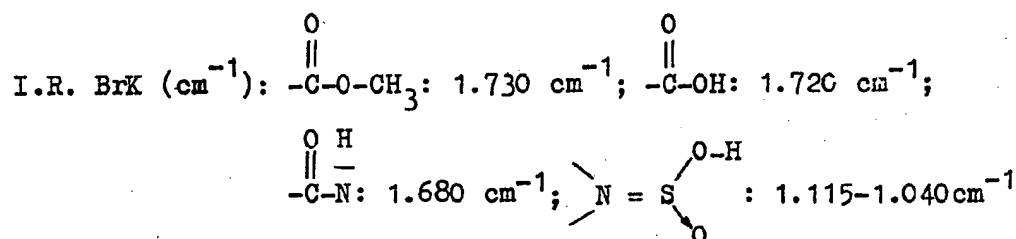
donde R puede ser:

2,2,4,4-tetrametiltietan-3-ilo  
 2,2,4,4-tetrametil-1,1-dioxitietan-3-ilo

Para facilitar la comprensión de las ideas preceden-  
 tes, se describen seguidamente unos ejemplos de realización  
 de la presente invención, los cuales, dado su carácter mera-  
 mente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos  
 de todo alcance limitativo respecto al alcance de la protec-  
 ción que se recaba. - - - - -

### EJEMPLO 1

En 200 ml de alcohol metílico, se le adiciona 9,15 g de sacarina ácida (5 cmol), obteniéndose una solución a la que se le adicionan 17,2 g del edulcorante conocido como alfa-aspartame, obteniéndose una suspensión que calentada a 40-41°C en 5 minutos se obtiene una solución de pH = 3-4. Seguidamente se procede a rotaevaporar a 36-37°C obteniéndose a los 35 minutos 26,2 g de la sal fisiológicamente aceptable con un rendimiento del 100%, K.F = 1,32%, riqueza 97,41%, P.F. 65-78°C, pH en agua al 2% y 20°C = 2,47; sabor dulce sin detectar sabor amargo. - - - - -

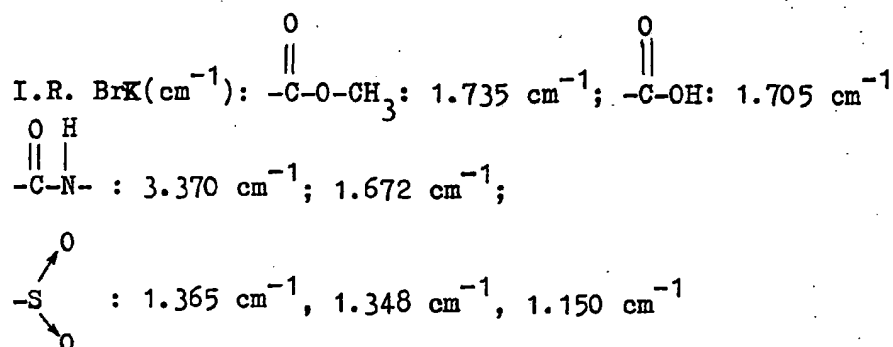


con ausencia de absorción  $1.350 \text{ cm}^{-1}$  y  $1.300 \text{ cm}^{-1}$ , el producto obtenido corresponde a la sal fisiológicamente activa de la forma tautómera de la sacarina ácida. - - - - -

### EJEMPLO 2

18,3 g de sacarina ácida (10 cmols) se disuelven en 450 ml de alcohol metílico a 25°C; dando un pH = 1-2. Se adiciona 34,4 g (10 cmol) de alfa-aspartame y se lava con 50 ml de alcohol metílico obteniéndose una suspensión blanca, con un pH 3-4, que en el transcurso de 5 minutos a 25°C se obser-

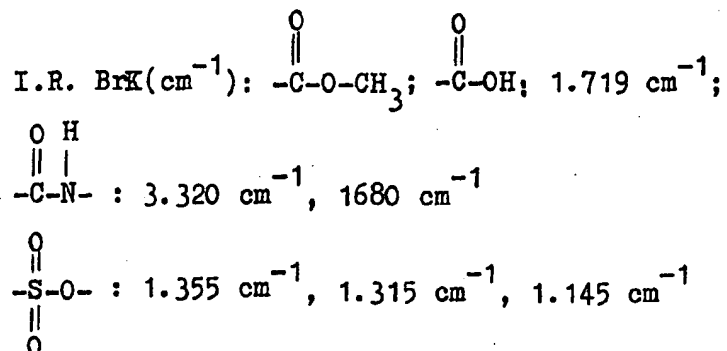
5 va un espesamiento y al cabo de 15 minutos de agitar se calienta a 45°C en 6 minutos obteniéndose una solución, que se enfría a 26°C en 6 minutos y se rotaevapora a 35°C, obteniendo en 40 minutos 53,2 g de la sal fisiológicamente aceptable, con un rendimiento 100%. P.F. 210-218°C, K.F. 0,77% y riqueza alcalimétrica 94-96%; sabor dulce no amargo; pH de una solución acuosa al 2% y 20°C = 2,45. - - - - -



que corresponde a la sal fisiológicamente aceptable de la amida. - - - - -

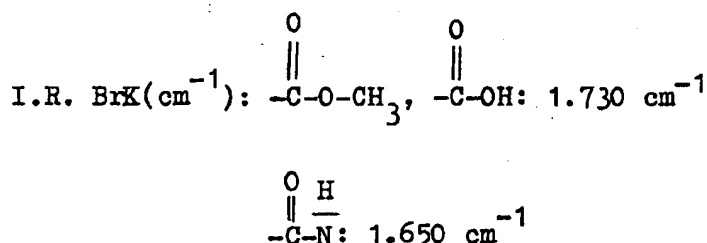
### 10 EJEMPLO 3

15 Se disuelven en 120 ml de alcohol metílico 9 g de ácido ciclámico, obteniéndose una solución pH = 1-2. Se adiciona 17,2 g de alfa-aspartame (5 cmol), se lava con 30 ml de alcohol metílico y se calienta a 45-46°C, obteniéndose una solución de pH = 4, que se rotaevapora a 35-40°C, resultando 26,1 g de la sal fisiológicamente activa. Rto. 100%, K.F. = 1,2% P.F. = 169-175°C, solución al 2% en agua pH = 2,41 a 20°C. Sabor dulce no detectando sabor amargo. - - - - -



#### EJEMPLO 4

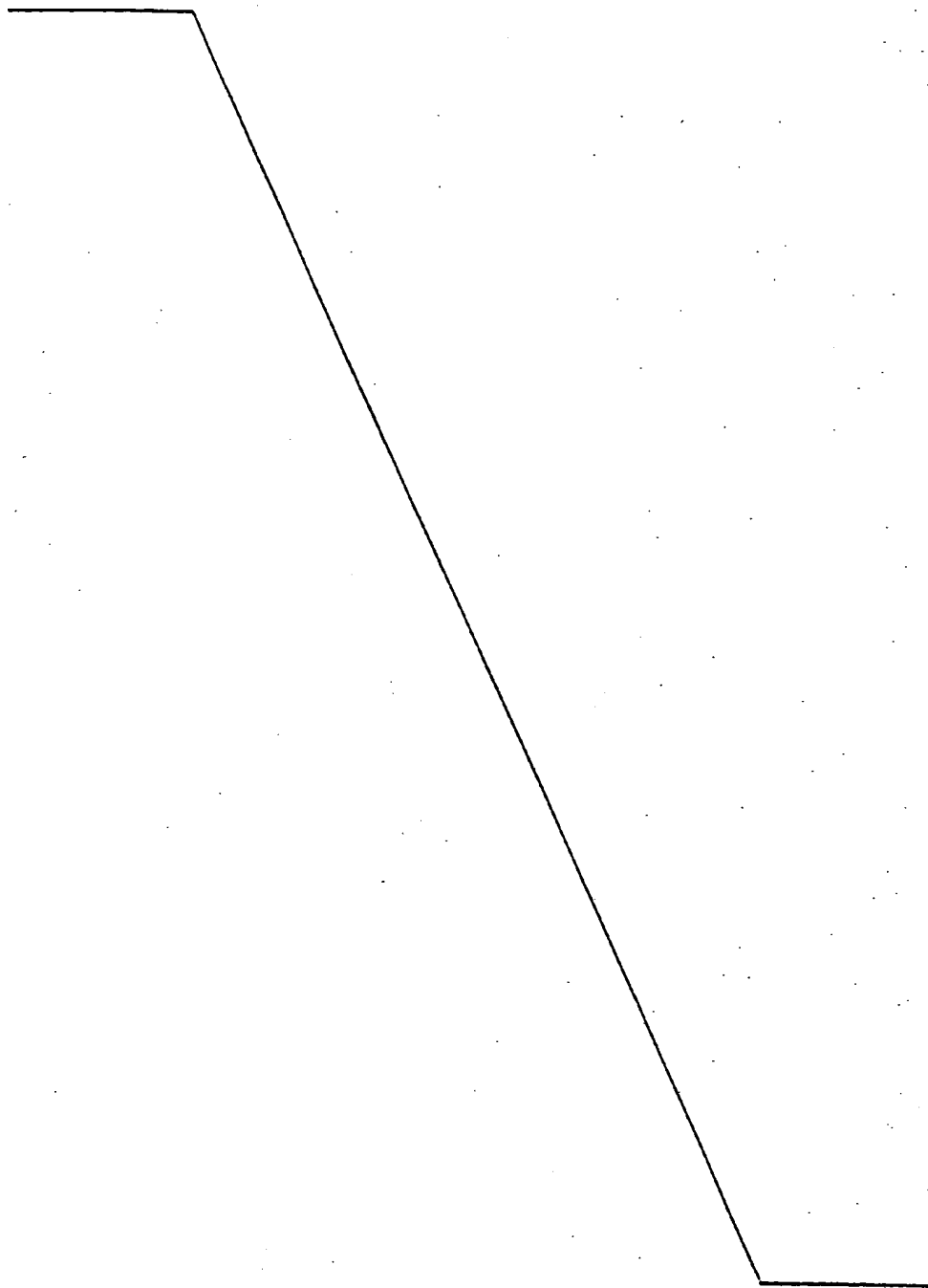
En 250 ml de alcohol metílico se adiciona 30,5 g de ácido glicírrico y a continuación 10 g de alfa-aspartame; se procede a calentar la suspensión, obteniéndose una solución a 43°C y luego se rotaevapora obteniéndose 40,5 g de producto. Rendimiento 100% P.F. 140-192°C, sabor dulce, pH en agua al 2% = 3,2. - - - - -



Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en las siguientes reivindicaciones. - - - - -

A los efectos consiguientes, se declaran de novedad

y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -





REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevas sales fisiológicamente activas o aceptables de sabor dulce, caracterizado porque se hace reaccionar un edulcorante ácido con un edulcorante dipéptido derivado del ácido L-aspartico.

10. 2.- Procedimiento, según la anterior reivindicación, caracterizado porque el edulcorante ácido se escoge, preferentemente, entre el grupo que comprende la sacarina ácida, el ácido ciclámico, el acesulfame y el ácido glicirrónico. - - - - -

15. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre el edulcorante ácido y el edulcorante dipéptido derivado del ácido L-aspartico, se lleva a cabo en un solvente en el que uno o ambos reaccionantes son solubles a temperatura comprendida entre 40 y 60°C, con la subsiguiente rotoevaporación, siendo preferido, como solvente, el alcohol metílico. - - - - -

20. 4.- Procedimiento, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque la solución en alcohol metílico de la sal fisiológicamente activa o aceptable, se concentra y se le adiciona un solvente orgánico en el que dicha sal fisiológicamente activa sea insoluble y a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C, escogiéndose preferentemente el solvente orgánico indicado entre el grupo que com-

prende el acetato de etilo, el acetato de isopropilo, la acetona, la metil-isobutil-cetona, el cloruro de metileno y el tetracloruro de carbono. - - - - -

5      5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación molar entre el edulcorante ácido y el edulcorante dipéptido derivado del ácido L-aspartico está comprendida entre 1:1 y 1:X, siendo X un valor menor o mayor que uno, siendo preferible el valor mayor que uno, 100% de exceso. - - - - -

10      6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVAS O ACEPTABLES DE SABOR DULCE" - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 20 SET. 1985

P.A. M. CURELL SUÑOL



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**